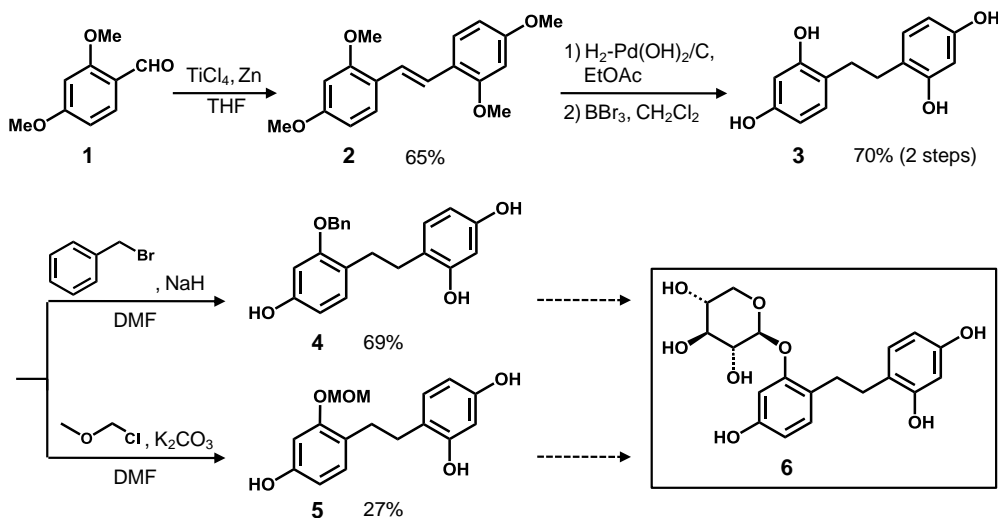


若手教員研究成果報告書

遅延結合性阻害を主作用機序とするチロシナーゼ阻害剤の分子設計
生物生産科学科 応用生物化学コース 二瓶 賢一

地球規模のオゾン層減少によって、地表に到達する紫外線量は増加傾向にある。紫外線の暴露により発生したフリーラジカルはメラノサイトを刺激し、メラニン色素生成の初期段階に関与するチロシナーゼを活性化する。メラニン色素は紫外線から皮膚を防御する役割を果たすが、その過度の沈着はしみやそばかすなどの老化現象の原因となる。従って私たちが紫外線過多や高齢化の極限的な環境に適応し続けるためには、チロシナーゼ活性を適切なレベルに抑えることができる阻害剤の開発研究を行うことが必要不可欠である。そこで申請者はチロシナーゼに対して強力な阻害活性を発揮する遅延結合性阻害剤に着目した。遅延結合性阻害とは時間経過に伴い、酵素と阻害剤の可逆的な複合体が不可逆的に変化する阻害様式で、酵素反応時間の経過とともに阻害活性が増強されることを特徴とする。遅延結合性のチロシナーゼ阻害剤の骨格中には、レゾルシノール構造が必須であるため、本研究ではMcMurry反応を鍵としたレゾルシノール化合物の化学合成経路の開拓を行った。

出発物質として2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(**1**)を用い、四塩化チタン(TiCl_4)と亜鉛によるMcMurry反応によりスチルベン **2** を合成した(収率 65%)(Scheme 1)。この化合物の二重結合を水素添加反応により還元し(収率 71%), さらに三臭化ホウ素(BBr_3)によってメチル基を除去してビベンジル **3** を得た(収率 99%)。次に様々な塩基を用いて、**3** のヒドロキシ基に対する選択的な保護基導入を検討した。その結果、2 位のヒドロキシ基のみにベンジル(Bn)基やメトキシメチル(MOM)基が導入されたビベンジル **4** および **5** の合成に成功した。Bn 基の導入については水素化ナトリウム(NaH)を、MOM 基の導入については、炭酸カルシウム(K_2CO_3)を使用すると収率が向上した。得られた **4** および **5** は、天然に存在する強力なチロシナーゼ阻害剤である **6** の化学合成中間体であるため、本経路を用いて **6** の全合成を進めている。なお生理活性試験の結果、**3** は代表的なチロシナーゼ阻害剤であるコウジ酸の 20 倍の阻害活性を示した。



Scheme 1. レゾルシノール化合物の化学合成